

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

GENFIT : Le Pipeline Day met en valeur un portefeuille de produits diversifié dans des maladies hépatiques manquant de solutions thérapeutiques

- Données de l'essai de Phase 3 évaluant elafibranor dans la Cholangite Biliaire Primitive (PBC) attendues au deuxième trimestre 2023
- Pipeline élargi, couvrant désormais cinq aires thérapeutiques dont les besoins sont largement insatisfaits, avec six programmes indépendants explorant le potentiel de mécanismes d'action différenciés
- Flux régulier de nouvelles données cliniques attendu au cours des prochaines années dans des programmes à différents stades de développement (Phase 1, Phase 2, Phase 3)
- Potentiel de marché cumulé >\$15Mds¹, réparti entre l'acute on chronic liver failure (ACLF) avec ~\$6Mds, l'encéphalopathie hépatique (HE) avec ~\$4Mds, le cholangiocarcinome (CCA) avec ~\$3Mds, le trouble du cycle de l'urée (Urea Cycle Disorder ou UCD) / l'acidémie organique (Organic Acidemia Disorder ou OAD) avec ~\$1.5Md et la PBC avec ~\$1.5Md
- Indications cibles comprenant quatre indications orphelines pouvant offrir certains avantages, et créant des opportunités d'approbation accélérée
- Enregistrement de l'événement disponible dans la section [Investisseurs et Médias](#) du site web de GENFIT

Lille (France), Cambridge (Massachusetts, États-Unis), Zurich (Suisse) le 17 novembre 2022- GENFIT (Nasdaq et Euronext: GNFT) société biopharmaceutique de stade clinique avancé engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies du foie dont les besoins restent largement insatisfaits, revient aujourd'hui sur les éléments principaux communiqués lors des Pipeline Days destinés à faire le point sur les avancées cliniques de la Société et sa stratégie.

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

Un enregistrement vidéo des deux Pipeline Days organisés à Paris (le 5 octobre 2022) et New York (le 19 octobre 2022) est désormais disponible et peut être consulté sur la page « [Événements et Présentations](#) » dans l'onglet « Investisseurs et Médias » du site web de GENFIT

Portefeuille et stratégie R&D : rappel des principales avancées

Au cours des 12 derniers mois, GENFIT a exécuté avec succès son plan stratégique annoncé en 2020.

En décembre 2021, GENFIT a signé un accord de licence et de collaboration avec Ipsen pour le programme elafibranor qui a permis de consolider sa situation financière (paiement initial de 120 millions d'euros, entrée au capital avec un investissement de 28 millions d'euros et un premium significatif sur le cours de son action, jusqu'à 360 millions d'euros en paiements d'étapes et royalties échelonnées à deux chiffres pouvant atteindre 20%).

GENFIT a également finalisé le recrutement des patients pour l'essai clinique de Phase 3 ELATIVE® dans la PBC. Cet objectif a été atteint en juin 2022, en dépit des obstacles liés à la pandémie de COVID-19. Les premiers et principaux résultats sont attendus d'ici quelques mois.

Enfin, GENFIT a renforcé, diversifié et élargi son portefeuille de Recherche et Développement, dans une logique de capitalisation sur son expertise qui consiste à développer des composés de stade précoce jusqu'aux stades de pré-commercialisation dans le domaine des maladies du foie. Sa nouvelle stratégie R&D se concentre désormais exclusivement sur les maladies du foie dont les besoins médicaux sont largement insatisfaits et dont le potentiel de marché est significatif, avec notamment l'acquisition, en décembre 2021, des droits d'exploitation dans le CCA d'un composé innovant développé initialement par Genoscience Pharma, et l'acquisition, en septembre 2022, de la société biopharmaceutique de stade clinique suisse Versantis, ajoutant ainsi à son portefeuille trois composés supplémentaires dans l'ACLF, l'HE et l'UCD/OAD.

Pascal Prigent, Directeur Général de GENFIT a commenté : « *Les perspectives de GENFIT ont évolué drastiquement ces deux dernières années. Bien que le résultat final n'ait pas été celui que nous espérions, GENFIT a tiré grand profit de son travail dans la NASH. Nous avons acquis d'importants savoir-faire en matière de recherche dans le domaine des maladies hépatiques, de l'identification des cibles jusqu'au développement de modèles propriétaires. Nous avons également acquis une expertise dans le développement clinique et les affaires réglementaires dans le domaine des maladies émergentes. Nous avons construit de solides réseaux avec les experts, institutions académiques, associations de patients, etc. C'est cette expérience accumulée et cette infrastructure bien établie que nous pouvons désormais mettre à profit. Le développement clinique d'elafibranor dans la PBC touche à sa fin, avec des données importantes attendues au deuxième trimestre de l'année prochaine. Nous considérons la signature du*

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

partenariat stratégique avec Ipsen fin 2021 comme une raison supplémentaire d'être optimiste sur les perspectives commerciales d'elafibranor. L'accord avec Ipsen nous a également donné les moyens financiers de faire avancer notre portefeuille de produits au cours des neuf derniers mois, puisque nous avons signé deux autres accords avec Genoscience et Versantis, tout en poursuivant l'exécution de notre feuille de route stratégique. Lors de nos « Pipeline Days », nous avons été ravis de procéder à une revue exhaustive de nos nouveaux programmes récemment intégrés à notre portefeuille de produits, et d'écouter les interventions d'experts qui ont partagé des connaissances précieuses sur les besoins non satisfaits des patients, et sur les potentielles opportunités du marché. Ces présentations ont aussi mis l'accent sur ce que l'on pense être une année transformative pour GENFIT, donnant une impulsion supplémentaire à notre travail de diversification de notre portefeuille de produits, avec des opportunités thérapeutiques innovantes dans les maladies rares du foie. »

Experts et conférenciers invités à participer :

- Jennifer C. Lai, MD, MBA – Hépatologue spécialisée dans la transplantation, University of California, UCSF, États-Unis
- Jonel Trebicka, MD, PhD – Professeur de médecine et chef du service de médecine interne, UKM Uniklinikum Muenster, Allemagne
- Mark Yarchoan, MD – Professeur associé d'oncologie, John Hopkins Medicine, Baltimore, États-Unis
- Angela Lamarca, MD – Oncologie Médicale, Fundacion Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Espagne

Le cabinet Back Bay Life Science Advisors a également présenté les résultats d'une étude de marché menée en 2021 dans l'ACLF. Cette étude était basée sur la revue exhaustive de la littérature existante, ainsi que sur des entretiens poussés avec des KOLs en charge de patients ACLF, avec des pharmaciens hospitaliers, des administrateurs d'hôpitaux et des organisations de payeurs aux États-Unis.

Éléments-clés du portefeuille de produits

NTZ et VS-01-1CLF dans l'acute on chronic liver failure (ACLF)

- L'ACLF est un syndrome caractérisé par l'aggravation soudaine d'une maladie chronique du foie préexistante et de stade avancé, mettant en danger la vie du patient et menant à une décompensation aiguë du foie, à une insuffisance hépatique, ainsi qu'à celle d'organes extrahépatiques (cerveau, reins, systèmes cardiovasculaire et respiratoire). L'ACLF est une

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

pathologie peu traitée, associée à une mortalité importante à court terme (23% à 74% de mortalité à 28 jours, selon le stade de gravité) et à un coût significatif de prise en charge pour les systèmes de santé. Aucun médicament n'a été approuvé dans cette indication à ce jour. Des estimations prudentes indiquent une population cible d'environ 215 000 patients atteints d'ACLF (États-Unis et EU5), un chiffre qui devrait atteindre environ 300 000 patients d'ici 2036. La taille du marché ACLF est estimé à environ 6 milliards de dollars (États-Unis et Europe) en 2030².

- GENFIT développe actuellement deux programmes dans l'ACLF. Le premier vise à évaluer le potentiel de la molécule nitazoxanide (NTZ). Les données précliniques générées via plusieurs modèles pathologiques ont mis en évidence le potentiel de NTZ sur l'inflammation, les fonctions hépatique et rénale, l'œdème cérébral et la survie dans la septicémie, incitant à la poursuite du développement. Les résultats de Phase 1 chez des patients avec une fonction hépatique altérée ainsi que chez des patients avec une fonction rénale altérée seront publiés dans les mois à venir. Le deuxième programme vise à évaluer VS-01-ACLF, un candidat médicament thérapeutique innovant, *first-in-class*, basé sur les liposomes et destiné à un usage en première intention. Un essai de Phase 1 a mis en évidence le profil de sécurité et de tolérabilité favorable de VS-01, et fourni des résultats d'efficacité préliminaires encourageants, avec >80% des patients traités ayant vu une amélioration ou une stabilisation de leur maladie (évaluation selon le score Child Pugh). Une étude de Phase 2 de preuve de concept devrait être lancée dès le quatrième trimestre 2022 (un essai randomisé et contrôlé sur 60 patients). VS-01-ACLF a reçu l'*Orphan Drug Designation* (ODD) dans l'ACLF de la *Food and Drug Administration américaine* (FDA).

VS-02-HE dans l'encéphalopathie hépatique (HE)

- L'HE est une affection du système nerveux provoquée par une maladie hépatique chronique de stade avancé. C'est l'une des complications majeures des maladies hépatiques de stade avancé et de l'hypertension portale. 30 à 40% des patients atteints de cirrhose développeront au moins un épisode de HE. L'insuffisance hépatique mène à l'accumulation d'ammoniac – une neurotoxine – dans la circulation sanguine, provoquant à terme une fonction neuronale anormale, et souvent le coma. L'HE est associée à une augmentation des hospitalisations, des récurrences, des coûts de soins de santé et de la mortalité. C'est une pathologie largement sous diagnostiquée et insuffisamment traitée qui est associée avec une mauvaise qualité de vie. Ne serait-ce qu'aux États-Unis, 2 millions de patients seraient à risque de développer une HE et 200 000 patients sont hospitalisés

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

chaque année³. En Europe, l'incidence avoisine les 1 millions de patients. La norme de soins avec les traitements actuels est associée à des effets indésirables et à une efficacité modérée. Le coût annuel associé à l'HE aux États-Unis était de 7,2 milliards de dollars en 2009 et environ 12 milliards de dollars en 2014⁴. Les estimations pour le marché global atteignent 4,1 milliards de dollars en 2026⁵.

- GENFIT développe VS-02, un inhibiteur des uréases actuellement en stade préclinique. Il sera développé dans une formulation unique, orale, et active dans le colon, visant à minimiser l'absorption systémique d'ammoniac et à agir là où l'ammoniac est principalement produit, tout en réduisant les taux de glutamine dans le cerveau. Le but du traitement est de réduire/stabiliser l'accumulation d'ammoniac dans le sang et de prévenir la ré-hospitalisation. Des études *IND enabling*⁶ non cliniques devraient se terminer en 2025.

GNS561 dans le cholangiocarcinome (CCA)

- Le CCA est un type de cancer qui se forme dans les canaux biliaires qui transportent la bile, un fluide digestif, et c'est le deuxième cancer hépatique primaire, représentant environ 15% de toutes les tumeurs primaires du foie. Les cas de CCA sont en général asymptomatiques aux stades précoces, et sont donc souvent diagnostiqués lorsque la maladie s'est déjà développée jusqu'à des stades avancés. Le caractère silencieux de ces tumeurs, associé à leur nature très agressive et leur réfraction à la chimiothérapie, contribue à un pronostic sombre avec une mortalité élevée, représentant ~2% de tous les décès liés au cancer, chaque année, dans le monde. Bien que le CCA soit un cancer rare, son incidence (0.3-6 pour 100,000 habitants par an) et sa mortalité (1-6 pour 100,000 habitants par an) sont en augmentation depuis les dernières décennies, représentant un réel problème de santé publique à l'échelle mondiale. Bien que la chirurgie soit une option potentiellement curative pour le CCA, la plupart des patients sont diagnostiqués à des stades avancés en raison de l'absence de symptômes spécifiques. La majorité des patients atteints de CCA ont une maladie métastatique ou localement avancée (soit non résécable) à la présentation, et seuls ~25% sont éligibles à la résection. Lorsque la maladie est non résécable, l'actuel traitement de première intention est la chimiothérapie. Lorsque les patients progressent sous chimiothérapie de première intention, des traitements de deuxième intention existent, mais en dépit des options disponibles actuellement, le besoin non-satisfait reste élevé en raison de bénéfices limités en matière de survie. 9 000 nouveaux patients sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis, et 10 000 dans l'EU5⁷. Sur base de données disponibles, la taille du marché mondial est évalué à 1,2 milliards de

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

dollars en 2021, et avec un *Compound Annual Growth Rate (CAGR)* estimé à 12,5%, il devrait atteindre 3,2 milliards de dollars en 2030⁸.

- GENFIT développe GNS561, une petite molécule inhibitrice de PPT1 qui bloque la prolifération des cellules cancéreuses en inhibant l'autophagie de stade avancé, provoquant la mort cellulaire⁹. Il a reçu une ODD de la FDA en septembre 2022, confirmant son potentiel dans cette aire thérapeutique. Les effets de l'inhibition de PPT1 dans les premiers essais chez l'homme après administration chez des patients atteints de cancers primaires et secondaires du foie ont été observés. Le profil de sécurité, l'exposition, et le signal préliminaire d'activité soutiennent l'investigation de GNS561 en combinaison. Une Phase 1b/2 devrait être lancée avec un inhibiteur de *mitogen-activated protein kinase (MEK)* dans un avenir proche chez des patients atteints de cholangiocarcinome muté KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), ayant échoué sous traitement de première intention, et sans mutation actionnable.

VS-01-UCD dans le trouble du cycle de l'urée (UCD)/acidémie organique (OAD)

- Les patients souffrant de UCD et d'OAD, qui sont deux groupes différents de maladies métaboliques congénitales, ont des difficultés à métaboliser l'ammoniac. Ceci est dû à une déficience dans l'un des six enzymes impliqués dans le cycle de l'urée, créant une situation où l'ammoniac n'est pas éliminé dans l'urine, ce qui provoque à terme des crises d'hyperammoniémie. Les patients sont diagnostiqués après la naissance, grâce à des tests d'identification universels. Bien que ces maladies soient ultra-rares avec 1 900 crises aiguës d'hyperammoniémie aux Etats-Unis et EU5 par an¹⁰, la mortalité est très élevée puisqu'environ 75% des enfants mourront avant leurs 5 ans, et que les survivants garderont souvent des lésions cérébrales sévères. Il n'existe aucun traitement d'urgence disponible pour l'arrivée soudaine et précoce de crises, et l'hémodialyse néonatale est risquée, extrêmement invasive et difficile d'accès. 45% des patients UCD restent sans traitement et aucun médicament n'est approuvé pour le traitement de l'OAD. Pour 2021, sur base des données disponibles, la taille du marché mondial de l'UCD et l'OAD est estimée à près de 1,5 milliards de dollars, sur base des deux médicaments qui sont approuvés dans l'UCD mais pas dans l'hyperammoniémie aiguë.¹¹
- GENFIT développe VS-01-UCD, un traitement de première intention pouvant potentiellement sauver la vie des patients pour les crises hyperammoniémiques aiguës. Comme la voie d'administration péritonéale est bien adaptée aux patients pédiatriques, ce

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

traitement devrait être applicable dans tous les hôpitaux et devrait pouvoir être implémenté rapidement. Il s'agit d'une amélioration considérable par rapport à l'hémodialyse néonatale, qui n'est possible que dans des centres spécialisés, et reste une procédure longue et complexe. Une ODD et la *Rare Pediatric Diseases Designation* (RPDD) ont été accordées à VS-01 par la FDA dans cette indication. GENFIT est également potentiellement éligible à un *Priority Review Voucher* lors de l'approbation.

À PROPOS DE GENFIT

GENFIT est une société biopharmaceutique de stade clinique avancé engagée dans l'amélioration de la vie des patients atteints de maladies du foie dont les besoins médicaux restent largement insatisfaits. GENFIT est pionnier dans la recherche et le développement dans le domaine des maladies du foie avec une histoire riche et un héritage scientifique solide de plus de deux décennies. Grâce à son expertise dans le développement de molécules à haut potentiel des stades précoces jusqu'aux stades avancés de développement et de pré-commercialisation, GENFIT dispose aujourd'hui d'un portefeuille diversifié et en pleine expansion de solutions thérapeutiques et diagnostiques innovantes.

Le portefeuille de R&D couvre cinq aires thérapeutiques avec six programmes indépendants, qui évaluent le potentiel de candidats-médicaments aux mécanismes d'action différenciés, et qui se trouvent à différents stades de développement (Phase 1, Phase 2 et Phase 3). Ces maladies sont l'Acute on Chronic Liver Failure (ACLF), l'encéphalopathie hépatique (HE), le cholangiocarcinome (CCA), le trouble du cycle de l'urée (UCD)/acidémie organique (OAD) et la cholangite biliaire primitive (PBC). Au-delà des thérapies, le portefeuille de GENFIT inclue également une franchise diagnostic focalisée sur la NASH et l'ACLF.

GENFIT, installée à Lille, Paris (France), Zurich (Suisse) et Cambridge, MA (États-Unis), est une société cotée sur le Nasdaq Global Select Market et sur le marché réglementé d'Euronext à Paris, Compartiment B (Nasdaq et Euronext : GNFT). En 2021, Ipsen est devenu l'un des actionnaires les plus importants de GENFIT avec une prise de participation de 8% au capital de la Société. www.genfit.fr

AVERTISSEMENT

Ce communiqué de presse contient des déclarations prospectives à propos de GENFIT, y compris au sens où l'entend le Private Securities Litigation Reform Act de 1995 et en particulier des déclarations prospectives relatives à la disponibilité prévue des résultats d'essais cliniques en

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

cours ou à venir au cours des mois et des années à venir, dont notamment les résultats de l'essai clinique de Phase 3 ELATIVE®, au lancement d'une Phase 1b/2 pour GNS561 dans le CCA, au potentiel de marché attendu dans chacune des aires thérapeutiques dans lesquelles GENFIT effectue des recherches, et plus largement aux coûts de développement et au calendrier de développement de notre portefeuille. L'utilisation de certains mots, comme tels que « considérer », « envisager », « penser », « avoir pour objectif », « s'attendre à », « entendre », « devoir », « ambitionner », « estimer », « croire », « souhaiter », « pouvoir », « permettre », « viser », « encourager », « être confiant » ou, le cas échéant, la forme négative de ces mêmes termes, ou toute autre variante ou terminologie similaire a pour but d'identifier ces déclarations prospectives. Bien que la Société considère que ses projections sont basées sur des hypothèses et attentes raisonnables de sa Direction Générale, ces déclarations prospectives peuvent être remises en cause par un certain nombre d'aléas et d'incertitudes connus ou inconnus, ce qui pourrait donner lieu à des résultats substantiellement différents de ceux décrits, induits ou anticipés dans lesdites déclarations prospectives. Ces aléas et incertitudes comprennent, parmi d'autres, les incertitudes inhérentes à la recherche et développement, y compris dans le domaine des biomarqueurs, au progrès et aux résultats des essais cliniques prévus et en cours, aux examens et autorisations d'autorités réglementaires concernant ses candidats-médicaments et solutions diagnostiques, à la fluctuation des devises, à la capacité de la Société à continuer à lever des fonds pour son développement, ainsi qu'à ceux développés au Chapitre 2 « Facteurs de risque et contrôle interne » du Document d'Enregistrement Universel 2021 de la Société déposé auprès de l'Autorité des marchés financiers (« **AMF** ») le 29 avril 2022 sous le numéro D.22-0400 et à leur actualisation contenue dans le Rapport d'Activité et Financier Semestriel 2022, disponibles sur les sites Internet de GENFIT (www.genfit.fr) et de l'AMF (www.amf-france.org) et à ceux développés dans les documents publics et rapports déposés auprès de la Securities and Exchange Commissions (« **SEC** ») américaine, y compris le Rapport Annuel Form 20-F déposé auprès de la SEC le 29 avril 2022. De plus, même si les résultats, la performance, la situation financière et la liquidité de la Société et le développement du secteur industriel dans lequel elle évolue sont en ligne avec de telles déclarations prospectives, elles ne sauraient être prédictives de résultats ou de développements dans le futur. Ces déclarations prospectives ne sont valables qu'à la date de publication de ce document. Sous réserve de la réglementation applicable, la Société ne prend aucun engagement de mise à jour ou de révision des informations contenues dans ce communiqué, que ce soit en raison de nouvelles informations, d'évènements futurs ou autres.

CONTACT

GENFIT | Investisseurs

Relations Investisseurs | Tel : +33 3 20 16 40 00 | investors@genfit.com

COMMUNIQUÉ DE PRESSE

RELATIONS PRESSE | Media

Bruno ARABIAN – Ulysse Communication | Tel : 06 87 88 47 26 | barabian@ulyse-communication.com

Stephanie BOYER – GENFIT | Tel : 03 20 16 40 00 | stephanie.boyer@genfit.com

¹ Sur base de chiffres réels et études de marché préliminaires issues de plusieurs sources

² Tiré de 'Time trend in the healthcare burden and mortality of ACLF in the US' – Hepatology 2016

³ Potnis et al., International Journal of Hepatology 2021

⁴ Stepanova et al., Clin Gast Hep 2012

⁵ Etude de marché Hepatic Encephalopathy par Coherent Market Insights

⁶ L'objectif des études dites "IND-enabling" est de sécuriser une approbation pour conduire les premiers essais chez l'homme avec un nouveau médicament. IND signifie Investigational New Drug, soit nouveau candidat médicament.

⁷ Données issues d'IQVIA

⁸ Olympus Research Global

⁹ Harding JJ, Awada A, Roth G, Decaens T, Merle P, Kotecki N, Dreyer C, Ansaldi C, Rachid M, Mezouar S, Menut A, Bestion EN, Paradis V, Halfon P, Abou-Alfa GK, Raymond E. First-In-Human Effects of PPT1 Inhibition Using the Oral Treatment with GNS561/Ezurpimtrostat in Patients with Primary and Secondary Liver Cancers. Liver Cancer. 2022 Feb 15;11(3):268-277. doi: 10.1159/000522418

¹⁰ Summar et al., 2013 | Martin-Hernandez et al., 2014 | Nettesheim et al., 2017

¹¹ Evaluation 2021 de données publications longitudinales et de données réelles de référence de publications (pas de prévisions ni de modélisation)